www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/intro

Lijekovi

Verzija 2016

13. Biološki lijekovi

Proteklih nekoliko godina došlo je do novih pomaka u liječenju primjenom tvari poznatih kao biološki lijekovi. Liječnici upotrebljavaju ovaj pojam za lijekovi proizvedene biološkim inženjeringom, koji, za razliku od metotreksata ili leflunomida, primarno dijelu protiv specifičnih molekula (čimbenik tumorske nekroze ili TNF, interleukin 1 ili 6, antagonisti receptora limfocita T). Biološki lijekovi pokazali su se kao vrlo bitni u blokiranju upalnog procesa tipičnog za JIA-a. Trenutno postoji nekoliko bioloških lijekova od kojih gotovo svi imaju posebno odobrenje za korištenje u bolesnika s JIA-om.
Svi biološki lijekovi su vrlo skupi. Bioslični lijekovi (engl. biosimilars) razvijeni su za nekoliko bioloških lijekova, tako da nakon isteka patenta mogu postati dostupni slični lijekovi po nižoj cijeni.
Općenito su svi biološki lijekovi povezani s povećanim rizikom za infekciju. Stoga je važno da bolesnici/roditelji dobe sve informacije i da se poduzmu profilaktičke mjere poput cijepljenja (znajući da se živa, umrtvljena cjepiva mogu koristiti samo prije početka liječenja, a druga i za vrijeme liječenja). Obavezno se mora provjeriti i da li je prisutna tuberkuloza (pomoću tuberkulinskog kožnog testa PPD-a) u svih bolesnika u kojih se razmatra biološka terapija. Općenito gledano, kad god se pojavi infektivna bolest, liječenje biološkim lijekovima trebalo bi barem privremeno prekinuti. Ipak, prekid se uvijek treba raspraviti s nadležnim liječnikom u svakom pojedinačnom slučaju.
Za moguću vezu s tumorima, vidite niže odjeljak o anti-TNF-u.
Informacije o korištenju bioloških lijekova su ograničene, no općenito se može reći da se preporuča prekinuti s liječenjem; i ovdje se preporuča procjena svakog pojedinačnog slučaja.
Rizici povezani s korištenjem drugih bioloških lijekova slični su onima

opisanim uz anti-TNF lijekove; ipak, broj bolesnika liječenih drugim biološkim lijekovima je manji i vrijeme praćenja je kraće. Čini se da su neke komplikacije opažene tijekom liječenja, poput pojave sindroma aktivacije makrofaga u nekih bolesnika, vjerojatnije povezane s osnovnom bolesti (sistemski JIA za sindrom aktivacije makrofaga) nego sa samim liječenjem. Bolne injekcije zbog kojih se prestaje uzimati lijek uglavnom se javljaju uz anakinru. Anafilaktičke reakcije uglavnom se opažaju uz intravenozno davanje lijeka.

13.1 Anti-TNF lijekovi

Anti-TNF lijekovi selektivno blokiraju TNF, neophodnog posrednika u upalnom procesu. Koriste se samostalno ili zajedno s metotreksatom i učinkoviti su u većine bolesnika. Njihov učinak je poprilično brz i pokazalo se da su sigurni barem tijekom pet godina liječenja (vidjeti odjeljak o sigurnosti niže); ipak, potrebno je duže praćenje kako bi se ustanovile potencijalne dugoročne nuspojave. Biološki lijekovi za JIA, uključujući nekoliko vrsta TNF blokatora, najviše se koriste i uvelike se razlikuju u načinu i učestalosti davanja. Etanercept se daje potkožno jednom ili dva puta tjedno, adalimumab potkožno svaka 2 tjedna i infliksimab u obliku intravenozne infuzije jednom mjesečno. Drugi lijekovi još se uvijek ispituju (npr. glimumab i cetrolizumab pegol). Općenito gledano, anti-TNF-ovi se koriste za većinu oblika JIA-a uz iznimku sistemskog JIA-a, za koji se obično koriste drugi biološki lijekovi poput anti IL-1 (anakinra i canakinumab) i anti IL-6 (tocilizumab). Perzistentni oligoartritis obično se ne liječi biološkim lijekovima. Kao što je slučaj sa svim lijekovima druge razine, i biološki lijekovi moraju se primjenjivati uz striktni medicinski nadzor.

Svi lijekovi imaju jaki protuupalni učinak koji ostaje sve dok se daju. Nuspojave se uglavnom iskazuju kao veća prijemljivost za infekcije, osobito tuberkulozu.

Ako postoje dokazi za ozbiljnu infekciju liječenje se treba prekinuti. U nekim rijetkim slučajevima, liječenje se povezivalo s razvojem drugih autoimunih bolesti pored artritisa. Nema dokaza da liječenje može uzrokovati povećanu učestalost raka u djece.

Prije nekoliko godina, američka Agencija za hranu i lijekove izdala je upozorenje o mogućem povećanju učestalosti tumora (osobito limfoma) povezano s duljim korištenjem ovih lijekova. Ne postoje znanstveni dokazi da je taj rizik stvaran, a postoje i mišljenja da je sama autoimuna

bolest povezana s malim povećanjem učestalosti malignih bolesti (kao što je to u odrasloj dobi). Važno je da liječnici rasprave s obiteljima o mogućim štetnim i korisnim učincima povezanim s korištenjem ovih lijekova.
Budući da su iskustva s korištenjem TNF inhibitora svježa, još uvijek nedostaje stvarnih podataka o dugoročnoj sigurnosti. Idući odjeljak opisuje trenutno dostupne anti-TNF lijekove.

13.1.1 Etanercept

Opis: Etanercept je blokator TNF receptora, što znači da taj lijek sprečava povezivanje TNF-a s njegovim receptorom na površini upalnih stanica i stoga blokira ili smanjuje upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.
Doziranje/način primjene: Etanercept se daje u obliku potkožnih injekcija, jednom (0,8 mg/kg do najviše 50 mg tjedno) ili dva puta tjedno (0,4 mg/kg do najviše 25 mg dva puta tjedno); bolesnici, kao i članovi obitelji mogu se naučiti da sami daju injekcije.
Nuspojave: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tijekom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje glukokortikoidima nisu dovoljni.

13.1.2 Infliksimab

Opis Infliksimab je kimeričko (dio lijeka napravljen je iz mišjeg proteina) monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se na TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.
Doziranje/način primjene Infliksimab se daje intravenozno u bolničkim uvjetima, obično svakih 8 tjedana (6 mg/kg prilikom svake infuzije), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave.
Nuspojave Tijekom infuzije može doći do alergijskih reakcija koje mogu biti od blagih (kratkoća daha, crvenilo kože, svrbež) i lako lječivih do ozbiljnih alergijskih reakcija s hipotenzijom (snižavanjem krvnog tlaka) i povećanim rizikom za šok. Navedene alergijske reakcije češće

su tijekom prve infuzije i događaju se zbog imunološke reakcije na dio molekule koji je mišjeg porijekla. Ako dođe do alergijske reakcije prekida se primjena lijeka. Korištenje nižih doza lijeka (3 mg/kg infuzije), mada učinkovito, obično se povezuje s većom učestalošću neželjenih reakcija koje također mogu biti ozbiljne.

Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Infliksimab nije odobren za juvenilni idiopatski artritis i koristi se bez odobrenja (što znače da nema indikacije za korištenje u juvenilnom idiopatskom artritisu na uputama za liječenje).

13.1.3 Adalimumab

Opis: Adalimumab je ljudsko monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se za TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

Doziranje/način primjene Primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svaka 2 tjedna (24 mg/kvadratnom metru po injekciji do najviše 40 mg po injekciji), obično zajedno s metotreksatom.

Nuspojave: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tijekom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje glukokortikoidima nisu dovoljni.

13.2 Drugi biološki lijekovi

31.2.1 Abatacept

Opis: Abatacept je lijek s drugačijim mehanizmom djelovanja, usmjerenim protiv molekule (CTL4Ig) važne za aktivaciju bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti T. Trenutno se može koristiti za liječenje djece s poliartritisom koja ne odgovaraju na metotreksat ili druge biološke lijekove.

Doziranje/način primjene: Abatacept se daje intravenozno u bolničkim uvjetima, mjesečno (10 mg/kg u svakoj infuziji), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave. Potkožna primjena abatacepta trenutno se ispituje za istu indikaciju.

Nuspojave: No danas nisu opažene nikakve veće nuspojave.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tijekom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata ili anti-TNF lijekova.

13.2.2 Anakinra

Opis Anakinra je rekombinantni oblik prirodne molekule (antagonist IL-1 receptora) koji interferira s djelovanjem IL-1 kako bi se inhibirao upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinflamatornim sindromima poput periodične vrućice povezane s kriopirinom (CAPS-a).
Doziranje/način primjene: Anakinra se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakodnevno (obično 1 do 2 mg/kg do 5 mg/kg u neke djece male težine s teškim fenotipom, rijetko više od 100 mg dnevno u svakoj injekciji) u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.
Nuspojave: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju. Teške neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika s sistemskim JIA-om, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Lijek je indiciran za bolesnike s periodičnom vrućicom povezanom s kriopirinom (CAPS-om) nakon druge godine života. Često se koristi bez odobrenja (što znači da nema indikacije za liječenje) u bolesnika s sistemskom juvenilnom idiopatskom artritis koji su ovisni o glukokortikoidimai u nekim drugim autoinflamatornim bolestima.

13.2.3 Canakinumab

Opis: Canakinumab je monoklonalno antitijelo druge generacije specifično za molekulu koja se naziva interleukin 1 (IL1) i stoga inhibira upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinfalmatornim sindromima, poput periodične vrućice povezane s kriopirinom (CAPS-a).
Doziranje/način primjene: Canakinumab se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakog mjeseca (4 mg/kg u svakoj injekciji) u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

Nuspojve: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika sa sistemskom juvenilnom idiopatskim artrtisom koji su ovisni o glukokortikoidima i u djece s periodičnom vrućicom povezanom s kriopirinom (CAPS-om).

13.2.4
Opis: Tocilizumab je monoklonalno antitijelo specifično za receptor molekule koja se naziva interleukin 6 (IL6); inhibira upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.
Doziranje/način primjene: Tocilizumab se daje intravenozno u bolničkim uvjetima. U sistemskom JIA, tocilizumab se primjenjuje svakih 15 dana (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 12 mg/kg u djece lakše od 30 kg), obično zajedno s metotreksatom ili glukokortikoidima. U ne-sistemskom JIA s poliartikularnim tijekom, tocilizumab se primjenjuje svaka 4 tjedna (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 10 mg/kg u djece lakše od 30 kg).
Nuspojave: Može doći do alergijskih reakcija. Druge teže neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika sa sistemskim JIA, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga. Ponekad se opažaju abnormalnosti jetrenih enzima (transaminaza) i smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutrofila) ili trombocita, kao i promjene u koncentraciji lipida.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom koji su ovisni i glukokortikoidima i u djece s poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata.

13.3 Drugi biološki lijekovi koji su dostupni ili se ispituju

Postoje drugi biološki lijekovi poput rilonacepta (anti IL-1 za potkožnu primjenu), rituksimaba (anti-CD20 za intravenoznu infuziju), tofacitiniba (JAK-3 inhibitor u obliku tablete) i drugi koji se trenutno koriste za liječenje nekih odraslih bolesnika s reumatskim bolestima i samo eksperimentalno u djece. Trenutno su u tijeku ili će početi u skorijoj budućnosti ispitivanja koja imaju za cilj procijeniti njihovu učinkovitost i

sigurnost u djece. U ovom trenutku dostupno je vrlo malo informacija o njihovu korištenju u djece.